日消外会誌　14（8）：1178～1184，1981年

胃癌主腫瘍におけるリンパ球浸潤と細胞性免疫能

岡山大学第1外科
北川　堯之　　三輪　恕昭　　中村　憲治
松三　　彰　　曽我部興一　　折田　薫三

LYMPHOID INFILTRATION IN CANCER AND CELL-MEDIATED IMMUNITY IN GASTRIC CANCER

Takashi KITAGAWA, Hiroaki MIWA, Kenji NAKAMURA, Akira MATSUMI, Koichi SOGABE and Kunzo ORITA
First Department of Surgery, Okayama University Medical School

498例の胃癌切除患者を対象に，主腫瘍における lymphoid infiltration（LI）と免疫学的パラメーターと予後とを検討した．免疫学的パラメーターはリンパ球 PHA 幼若化率（幼若化率）と PPD 皮膚反応を用いた．LI は498例中112例（22.5%）にみられ，LI（卅）例は32例（6.4%）であった．LI 陽性群の幼若化率は LI 陰性群より有意に高値を示した．LI は stage Ⅰに多くみられる傾向であった．stage が進行すると幼若化率は低下するが，LI 陽性群では低下しなかった．LI 陽性群の方が5年累積生存率は高かった．PPD 反応は両群間に相関は認められなかった．LI は幼若化率とよく相関し，担癌生体における細胞性免疫能の局所表現と考えられた．

索引用語：胃癌，lymphoid infiltration，リンパ球 PHA 幼若化率，PPD 反応，生存率

Ⅰ　はじめに

癌の進展・予後を左右する因子は種々報告されてはいるが，腫瘍側の因子としての悪性度のみならず，担癌宿主の抵抗性ないし防禦機能が関与していることが知られている．この担癌宿主の抵抗性ないし防禦機能の形態学的表現として主癌巣，所属リンパ節における間質反応があげられる．現在では，こういった関質反応が強い症例では予後が良いことが知られている．胃癌においても Black ら[1)2)3)]が sinus histiocytosis. lymphoid infiltration が予後良好の所見であると述べているなど，間質反応の有無およびその程度と予後との関係が数多く検討され，かなりの相関がみられる報告が多い．他方，担癌宿主の細胞性疫能が癌の進展とともに低下し，それが癌患者の病態，予後ともよく相関することが知られており，われわれもこれまでに数多く報告している[4)5)]．

今回われわれは in vitro での末梢血リンパ球の phytohemagglutinin（PHA）に対する幼若化反応と in vivo での PPD 皮膚反応を用いて，主腫瘍におけるリンパ球浸潤と非特異的細胞性免疫反応との関係を検討したので報告する．

Ⅱ　対象と方法

1）　対象

岡山大学第1外科で昭和46年～54年に手術を受けた胃癌切除例で年齢22歳～79歳（平均年齢58.2歳）までの肉眼的進行度 HoPo の498例のうち免疫学的検索の行われた224例（男156例，女68例）を検索対象とした．対象例は stage Ⅰ 89例，stage Ⅱ 32例，stage Ⅲ 73例，stage Ⅳ30例であった．

2）　方法

a. lymphoid infiltration（LI）

胃癌取扱い規約に従い，胃切除後，ホルマリン固定し切除胃の長軸方向に癌巣の最大割面を含めて切り出し，H-E 染色を行って鏡検した．癌進行度，リンパ節転移度，漿膜浸潤度の分類は胃癌取扱い規約[6)]に従った．LI の grade は Black らの基準[1)]を参考に以下の4段階に分類した．

LI（−）；小形リンパ球様細胞浸潤のほとんどみられないもの（**写真1**）

LI（＋）；小形リンパ球様細胞浸潤の軽度にみられるもの

LI（＋＋）；小形リンパ球様細胞浸潤の中等度にみられるもの

LI（＋＋＋）；小形リンパ球様細胞浸潤の高度にみられるもの（**写真2**）

b. 末梢血リンパ球の phytohemagglutinin（PHA）に対する幼若化率（幼若化率）

写真1　LI（−）

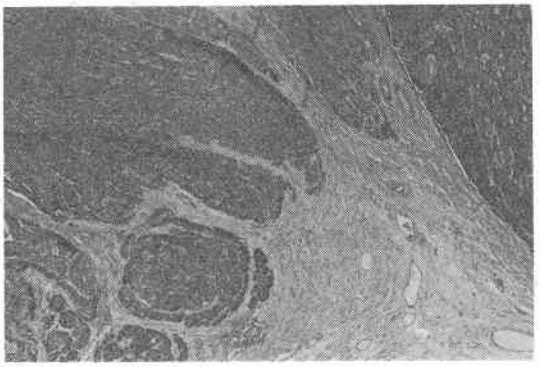
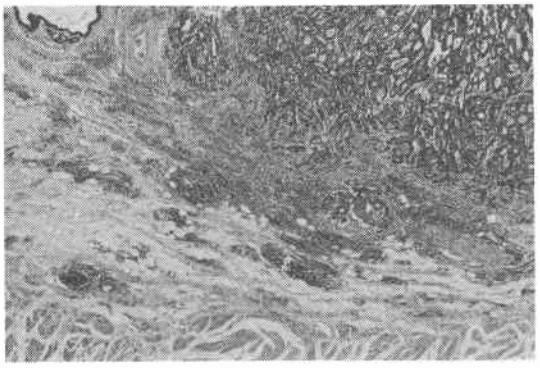


写真2　LI（＋＋＋）



手術前に患者末梢血 5ml を採血し，Ficoll-Conray 法[7]により95%以上純粋な小リンパ球を採り，10^6 cells/ml に調整の上20%仔牛血清加 TC-199 に1%（V/V）PHA-M（Difco）を加え，total volume 2ml にして72時間培養し，その遠心沈渣標本を May-Grünwald-Giemsa 染色のち油芯法にて鏡検し，$(8\mu)^2$ 以上を幼若化リンパ球として10^3個のリンパ球中の幼若化リンパ球の百分率を幼若化率として求めた．

c. PPD 反応

精製標準ツベルクリン（PPDs）0.1ml を上腕皮内に注射し，48時間後の反応を次のごとく判定した[8]．

陽性：紅斑長径＋短径/2が10mm 以上のもの

陰性：紅斑長径＋短径/2が10mm 未満のもの

III 結　果

1）LI の頻度

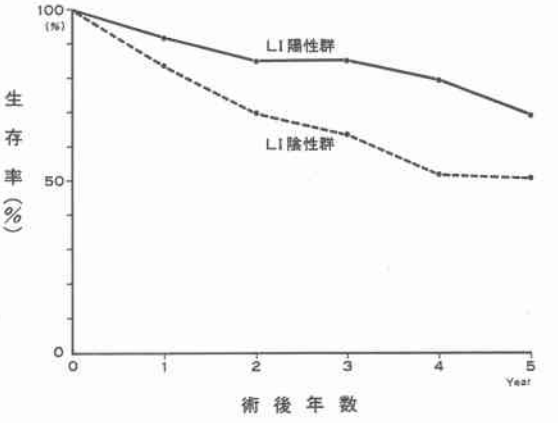
肉眼的進行度 HoPo の胃癌切除例498例のうち，LI の認められるものは112例（22.5%）で，LI の程度でみると LI（＋）は44例（8.8%），LI（＋＋）は36例（7.2%），LI（＋＋＋）は32例（6.4%）であった．498例中 stage 判定の可能な症例は427例で，stage 別に分類して LI の有無をみると，stage Ⅰは175例（42.0%）で，LI 陽性は54例（12.6%）であり，stage Ⅱでは61例（14.3%），LI 陽性は14例(3.3%)，であり，stage Ⅲでは134例（31.3%）LI 陽性は21例（4.9%）で，stage Ⅳでは57例(13.3%）LI 陽性は7例（1.6%）であった．さらに免疫学的検索を行い得た本研究の対象症例は224例であり，それらを stage 別に LI の有無でみると，stage Ⅰは89例（39.7%），LI 陽性例29例（12.9%），stage Ⅱは32例（14.3%）LI 陽性例9例（4.0%），stage Ⅲは73例（32.5%），LI 陽性例6例（2.7%）であった．

以上より，本研究に用いた224例は全体像を反映していると考えられた．

2）LI と累積5年生存率

LI の有無と累積5年生存率をみると**図1**の如くであった．LI 陽性群の1年～5年累積生存率はそれぞれ92.3%，85.6%，85.6%，78.2%，69.0%で LI 陰性群に比し，2年～4年累積生存率で LI 陽性群の値が有意

図1　LI と累積5年生存率



に高値を示した（$p<0,05$）.

3）LI と細胞性免疫能

a. LI と幼若化率

LI を認めるものと認めないものとの細胞性免疫反応の差を幼若化率でみた．LI を認めるものは224例中58例（25.9%）で，その幼若化率は44.9±13.4%，LI を認めない陰性群は166例（74.1%）で，幼若化率は38.4±15.6%で両群間に明らかな有意差（$p<0.01$）を認めた．

LI 陽性例を先に示した分類に従って分け，その程度と幼若化率との関係をみた（**表1**）．LI が強い程幼若化率は高値を示し，LI（++）群，LI（+++）群の幼若化率は LI（−）群の幼若化率より有意に高値を示した（$p<0.02$）.

表1　LI の程度と幼若化率

LIの程度	幼若化率（%）	例数
−	38.4±15.6	166
+	38.7±13.6	15
++	46.7±10.1	22
+++	47.5±15.3	21

b. LI と stage および幼若化率

検索224例を stage 別に分け幼若化率をみると**表2**のごとくで，stage Ⅱ，Ⅳは stage Ⅰに比べて有意に低値となった（$p<0.05$）．次に LI の有無を stage 別に幼若化率でみると，LI 陽性群では幼若化率と stage との間に相関傾向を認めなかったが，LI 陽性率は stage が進行するほど低下した．LI 陰性群についてみると stage が進行するにつれて幼若化率は低下し，stage Ⅰでは42.6±16.2%であるのに対し，stage Ⅳでは34.6±10.7%と低下が著しく，LI 陽性群との間に幼若化率の有意差（$p<0.01$）を認めた．

c. LI とリンパ節転移および幼若化率

LI とリンパ節転移との関係は**表3**に示した．LI 陽性群では n_0 例が58.6%と多く，n（+）例での幼若化率は n_0 例に比し僅かしか低下しなかった．n（+）例の検討では，LI 陽性群の幼若化率は LI 陰性群の幼若化率より有意に高値を示した（$p<0.02$）．とくに n_1 では LI 陰性群の幼若化率は著明に低下し，LI 陽性群の幼若化率との間に有意差（$p<0.01$）を認めた．両群とも，遠隔転移が認められるほど幼若化率は低下する傾向がみられた．

d. LI と壁深達度および幼若化率

壁深達度と LI と幼若化率との関係を**表4**に示した．LI 陽性群についてみると，壁深達度が進行しても幼若化率は低下しなかった．LI 陰性群では，壁深達度の進行に伴い幼若化率は低下し，sm および se において両群間の幼若化率に有意差（$p<0.05$, $p<0.02$）を認めた．また，予後的漿膜面因子でみると，LI の陽性率は PS（−）例で32.8%，PS（+）例で18.0%と PS（−）例に高かった．PS（−）例の幼若化率をみると，LI 陽性群での値は LI 陰性群のそれよりやや高かったが有意な差はなかった．しかし，PS（+）例では両群間の幼若化率の間に明らかな有意差（$p<0.02$）を認めた．

e. LI と組織型および幼若化率

組織型と LI と幼若化率との関係は**表5**に示した．LI の陽性率は分化型では34.2%，低分化型では16.3%と分化型に高かった．分化型においては，LI 陽性群と LI 陰性群の幼若化率に有意差は認められなかったが，低分化型では両群間の幼若化率に有意差（$p<0.01$）を認めた．しかし，組織型間に幼若化率の有意差は認めなかった．

f. LI と PPD 反応

PPD 反応は73例に施行しており，その結果を**表6**に示した．LI 陽性群21例中 PPD 反応陽性例は19例（陽

表2　Stage 別幼若化率

	幼若化率（%）	例数	LI陽性群		LI陰性群	
			幼若化率（%）	例数	幼若化率（%）	例数
stage Ⅰ	43.6±16.3	89	45.8±16.5	29	42.6±16.2	60
stage Ⅱ	36.1±15.4	32	42.4± 7.8	9	33.6±17.0	23
stage Ⅲ	38.9±14.7	73	43.9±10.8	14	37.6±15.4	59
stage Ⅳ	37.1±11.2	30	46.9± 7.5	6	34.6±10.7	24
総　計			44.9±13.4	58	38.4±15.6	166

表3　リンパ節転移別幼若化率

リンパ節転移	LI陽性群		LI陰性群	
	幼若化率（%）	例数	幼若化率（%）	例数
n_0	45.7±15.7	34	40.2±17.4	80
n_1	43.3± 9.1	11	33.6±11.8	32*
n_2	44.3±10.7	9	40.4±15.4	35
n_3	41.8± 4.4	3	32.9±10.6	15
n_4	50.8	1	45.1±11.1	4
n (+)	43.7± 9.0	24	36.8±13.5	86*

*：p＜0.02

表4　壁深達度別幼若化率

深達度		LI陽性群		LI陰性群	
		幼若化率（%）	例数	幼若化率（%）	例数
PS (−)	m	39.6	2	43.2±17.3	22
	sm	52.1±17.5	16	42.2±15.1	33*
	pm	40.1±10.7	9	40.9±16.3	12
	ss	40.2±11.3	12	34.7±15.1	13
		44.9±14.9	39	41.1±15.8	80
PS (+)	ssr	43.3± 6.1	5	43.8±21.2	17
	se	44.2±11.0	12	34.4±12.6	60**
	si	52.5	2	31.0±12.3	9
		44.8± 9.7	19	35.9±15.0	86**

*：p＜0.05,　**：p＜0.02

表5　組織型別幼若化率

組織型		LI陽性群		LI陰性群	
		幼若化率（%）	例数	幼若化率（%）	例数
分化型	Pap	42.7±18.5	14	44.5±12.7	11
	Tub_1	48.8±11.0	11	38.9±19.1	36
	Tub_2	42.8±11.7	14	38.6±15.4	29
	Muc	35.6	2	30.6± 6.1	3
		44.0±13.9	41	39.3±16.5	79
低分化型	Por	44.3±10.5	13	37.2±16.5	61
	Sig	56.3±13.5	4	38.7± 9.2	26*
		47.1±11.7	17	37.6±14.5	87*

*：p＜0.01

性率90.5%）で，反応直径は 23.0mm であったが，LI 陰性群52例中の PPD 反応陽性例は43例（陽性率82.7%）で，反応直径は 18.0mmと LI 陽性群の方が PPD 反応陽性率も高く，反応直径も大きかったが，LI 陰性群との間に有意差はみられなかった．73例を stage 別にみると，stage Ⅰ，Ⅱでは PPD 反応陰性例は1例のみであるが，stage Ⅲ，Ⅳでは陰性例が増加した．また，PPD 反応陰性で LI 陽性例は2例（18.2%）しか認められなかった．

表6　PPD 反応

6−1，PPD反応

	LI陽性群	LI陰性例
検査例数	21	52
反応陽性例	19 (90.5%)	43 (82.7%)
反応陰性例	2	9
平均直径	23.0±15.2mm	18.0±12.5mm

6−2，stage別PPD反応とLI

	反応陽性群	反応陰性例	反応陰性でLI陽性例	反応陰性でLI陰性例
stage Ⅰ	28	1	1	0
stage Ⅱ	6	0	0	0
stage Ⅲ	21	6	1	5
stage Ⅳ	7	4	0	4

Ⅳ　考　察

癌腫の進展により担癌宿主の免疫反応は種々に変化するが，その免疫反応の主体はリンパ球やマクロファージによる細胞性免疫反応である．癌腫の主病巣の間質反応および原発巣の所属リンパ節の免疫反応もまた細胞性免疫反応が主体となっている．癌病巣の所属リンパ節の sinus histiocytosis, follicular hyperplasia は Black ら[1)2)3)]，Tsakrakide ら[9)]により癌に対する宿主の免疫応答の形態学的表現とみなされているが，Berg[10)]の様に反対の立場をとるものもいる．現在では一般的に所属リンパ節の間質反応は宿主の抵抗性の表われと考えられている．一方，主腫瘍における LI も腫瘍免疫の発現に重要な役割をしていると考えられる．LI としてみられる浸潤細胞は主として小形リンパ球様細胞であり，これら間質反応が強くみられる症例では予後が良好であることは，MacCarty ら[11)]によりはじめて記載され，Black ら，Moore ら[12)]，今井ら[13)]もこのような間質反応が抗腫性に大きく関与するものであるとしている．しかし，Greenough[14)] はこの反応が単なる二次的な反応であると述べ，豊島ら[15)]は一時期の断面であり，直ちに細胞性免疫に関係した宿主抵抗の形態学的表現と解釈はできないとしている．

そこで，今回主腫瘍における LI が担癌生体における細胞性免疫能の局所表現と考えられるか否かを人癌の非特異的細胞性免疫能をパラメーターとして比較検討した．非特異的細胞性免疫能の測定方法は各種あるが，in vitro の末梢血リンパ球の PHA に対する幼若化反応と in vivo の PPD 反応の2種類を用いた．PHA に対する幼若化反応の測定には形態学的方法を用いているが，H^3-thymidine を用いる機能的方法による結果ともよく一致している．

さて，胃癌主腫瘍における LI は既述のごとく予後良好なる間質反応とされているが，Moore ら[12]は乳癌において medullary carcinoma with lymphoid infiltration（MCLI）を予後良好な乳癌の一組織型として記載し，広く承認されるようになった．浜崎ら[16]は胃癌においても MCLI と認むべき組織型が見られると報告している．本研究において間質反応が認められた症例は498例中112例（22.5%）で，LI は結果に示すごとく，検索対象例において stage Ⅰでは89例中29例（32.6%）と高率に認められ，stage が進行するにつれ LI 陽性率は低下した．また，PS（−）の症例の方が LI は多く認められ，高松[17]，坂部ら[18]の報告にみられるように LI は分化型に多くみられた．

LI の有無による生存率への影響は，結果に示したごとく，累積生存率は LI 陽性群では LI 陰性群に比し，有意に高かった．一般に LI（卅）例の予後は良好であるが，リンパ管および血管侵襲を認めた1例のみが1年未満に死亡した．Watanabe ら[19]は“リンパ球浸潤の著明な胃癌”として肉眼的，組織学的特徴を記し，この種の癌は全体の4%程度しか占めないと報告した．われわれの LI（卅）例は6.4%と Watanabe らの頻度よりやや高値を示したが，これは MCLI と云う概念を更に広げ，Black らの記載した細胞浸潤を組織表現として2段階分けしたためである．

担癌宿主の抗腫瘍性が高い場合，著明な間質反応が認められ，癌細胞は種々の退行性変化に陥ると嶺井[20]は述べ，菊地[21]によれば，粘膜固有層に散在するリンパ球はほとんどすべてが B-細胞であるが，癌細胞が一旦存在すると T-細胞におきかわることを指摘している．そこで，T-細胞の全般的機能を示す非特異的細胞性免疫反応を検索し，間質反応と比較検討した．

胃癌患者の末梢血の PHA に対する幼若化率に関する検索には，三輪ら[4]折田ら[22]の報告がある．これらの報告によれば，胃癌患者の幼若化率は健康人ないし胃良性疾患にくらべて低下しているし，その低下度は癌の進行度ひいては予後と密接な関係があることが指摘されている．検索症例の stage 別の幼若化率をみると結果に示したごとく，stage Ⅱ，Ⅳは stage Ⅰに比し有意の低下を認めている．三輪ら[4]は手術前の幼若化率が30%以下は姑息的手術に終わる可能性が強いと述べているが，本研究においても，術前の幼若化率が30%以下で5年生存を認めたものは2例しか認められなかった．一方，幼若化率が30%以下の LI 陽性例は5例認めるが，4例は70歳以上の高齢者であった．

次に LI が認められることにより幼若化率がどの様に変化するかをみると，LI 陽性群の幼若化率は44.9±13.4%で，LI 陰性群の38.4±15.6%より有意に（$p<0.01$）高値を示した．LI 陽性群をその程度でみると，LI が強くなるほど幼若化率は高値を示した．これは LI が細胞性免疫に関係があることを示唆している．幼若化率が胃癌進行度と密に相関する事実より，LI と幼若化率および stage との関係をみると，stage Ⅰでは LI 陽性群，LI 陰性群ともに40%以上の幼若化率を示したが，stage Ⅱでは LI 陽性群の幼若化率は42.4%であるのに対し，LI 陰性群では33.6%と著明に低下し，stage Ⅲ，Ⅳも LI 陰性群は30%台の低値を示したが，LI 陽性群は40%以上を示した．すなわち，LI は進行癌の幼若化率の低下を防いでいると思えた．また予後的漿膜面因子でみると，PS（+）例では LI 陽性群の方が LI 陰性群より幼若化率は高値を示した．すなわち，折田ら[22]の報告にみられるように，S-因子と幼若化率は相関するが PS′（+）でも LI を認めれば免疫能は低下しないと云える．この点は脇坂ら[23]，林ら[24]，野中[25]も同様の意見を述べている．

次に LI とリンパ節転移に関してみると，LI 陽性群にはリンパ節転移を認めないものが多く，n_1 において LI 陰性群は幼若化率の著明な低下がみられるが，LI 陽性群ではわずかしか低下しないことより，LI の認められる症例では免疫能の低下が少ないことを示している．

PPD 反応は遅延型過敏反応の代表的なものの1つであり，浜崎ら[26]はこのような間質反応の成因に遅延型過敏反応が存在していると述べ，Stewart[27][28]もまた乳癌において両者の関係を論じている．PPD 反応はリンパ球の PHA に対する幼若化反応と同様に担癌生体の免疫能の指標としての信頼性が高く，幼若化反応とよく相関し，その手技の容易さから広く臨床的に用いられている．Solowby ら[29]は癌患者では，91例中85例が PPD 反

応陰性であり，神原[30]，三輪ら[8]は胃癌での PPD 反応を stage 別に分類し，胃癌が進行するほど陰性例の占める割合が高くなることを示し，時にそれが胃漿膜面浸潤度と相関することを示している．本研究では，PPD 反応施行例が73例と少なく，stage Ⅰ，Ⅱでは PPD 反応陰性例を35例中1例にしか認めないが，stage Ⅱ，Ⅳでは38例中10例と反応陰性例が増加していた．また，LI 陽性例で PPD 反応陰性であったのは2例であるが，2例とも2年未満に死亡している．LI 陽性群の PPD 反応陽性率および反応平均直径は LI 陰性群より高値を示したが相関は認められなかった．

V 結　論

胃癌患者498例の主腫瘍の組織学的検索を行い，lymphoid infiltration が担癌生体における細胞性免疫能の局所表現と考えられるか否かを非特異的細胞性免疫能である末梢血リンパ球の PHA 幼若化率および PPD 反応を用いて検討し，次の結果を得た．

(1) LI は498例中112例（22.5%）に認められ，LI（+）例44例（8.8%），LI（++）例36例（7.2%），LI（+++）例32例（6.4%）であった．

(2) LI は分化型で，PS（−）で，リンパ節転移を認めない stage Ⅰに多く認められる傾向があった．

(3) LI 陽性群の幼若化率は44.9±13.4%で，LI 陰性群の幼若化率38.4±15.6%より有意に高値を示し（$p<0.01$），LI の程度が強いほど幼若化率は高値となった．

(4) stage が進行するにつれ幼若化率は低下する傾向がみられ，stage Ⅳにおいて LI 陽性群の幼若化率は LI 陰性群のそれより有意に高かった（$p<0.01$）．

(5) リンパ節転移では，n_1 において LI 陽性群の幼若化率は LI 陰性群のそれより有意に高かった（$p<0.02$）．

(6) 壁深達度では，sm および se において，幼若化率は両群間で有意差（$p<0.05$，$p<0.02$）を認め，PS（+）の場合，LI 陽性群の幼若化率は LI 陰性群のそれより有意に高値を示した（$p<0.02$）．

(7) 組織型間に幼若化率の相関はみられなかったが，低分化型において LI 陽性群の幼若化率は有意に LI 陰性群のそれより高かった（$p<0.05$）．

(8) 5年累積生存率では，LI 陽性群の方が LI 陰性群より有意に高値を示した（$p<0.05$）．

(9) PPD 反応は，LI 陽性群の方が PPD 反応陽性率，平均反応直径ともに高値を示したが有意の相関は認められなかった．

以上より，胃癌患者における主腫瘍の LI は幼若化率とよく相関し，担癌生体における細胞性免疫能の局所表現と考えられた．

文　献

1) Black, M.M., et al.: Microscopic structure of gastric carcinomas and their regional lymph nodes in relation to survival. Surg. Gyn. Obst., **98**: 725—734, 1954.
2) Black, M.M., et al.: Structural representation of tumor—host relationships in gastric carcinomas. Surg. Gyn. Obst., **102**: 599—603, 1956.
3) Black, M.M., et al.: Prognostic significance of microscopic structure of gastric carcinomas and their regional lymph nodes. Cancer, **27**: 703—711, 1971.
4) 三輪恕昭ほか：癌進行度とリンパ球幼若化率との相関—消化器癌を中心に　医学のあゆみ，**80**：634—635，1972.
5) 三輪恕昭ほか：リンパ球幼若化率による消化器癌患者術後病態の長期検索．臨床外科，**32**：891—896，1977.
6) 胃癌研究会：外科—病理．胃癌取扱い規約．金原出版，東京，1979.
7) 辻　公美：免疫実験操作法 A．日本免疫学会，443—446，1975.
8) 三輪恕昭ほか：リンパ球幼若化率，ツベルクリン反応，DNCB 反応による癌進行度の判定．外科，**36**：477—482，1974.
9) Tsakrakide, es al.: Prognostic significance of regional lymph node histology in uterine cervical cancer. Cancer, **31**: 860—867, 1973.
10) Berg, J.W.: Sinus histiocytosis; a fallacious measure of host resistence to cancer. Cancer, **9**: 935—939, 1956.
11) MacCarty, W.C., et al.: Relation of differentiation and lymphocytic infiltration to postoperative longevity in gastric carcinoma. J. Laborat. Clin. M., **6**: 473—480, 1921.
12) Moore, O.S., et al.: The relatively favorable prognosis of medullary carcinoma of the breast. Cancer, **2**: 635—642, 1949.
13) 今井　環ほか：腫瘍に対する生体反応．最新医学，**11**：1808—1819，1956.
14) Greenough, R.B.: Varying degrees of malignancy in cancer cf the breast. J. Cancer Res., **9**: 453—463, 1925.
15) 豊島里志ほか：乳癌における宿主抵抗の組織学的表現と患者予後．福岡医誌，**66**：387—396，1975.
16) 浜崎美景ほか：胃の“リンパ様浸潤を伴う髄様

癌”—予後良好な胃癌の一組織型—．細胞核病理学雑誌，**12**：115—120，1968.
17) 高松和郎：胃癌組織における間質反応と間質γ-グロブリン保有細胞の局在について．日大医誌，**35**：381—394，1976.
18) 坂部　孝ほか：胃癌患者の抗腫瘍性について．日大医誌，**33**：657—663，1974.
19) Watanabe, et al.: Gastric carcinoma with lymphoid stroma. Its morphologic characteristics and prognostic correlations. Cancer, **38**: 232—243, 1976.
20) 嶽井達生：癌腫の発育状況と間質における炎性細胞浸潤との関係について．福岡医誌，**48**：95—113，1957.
21) 菊地浩吉：癌組織におけるリンパ球浸潤の臨床的意義．日臨外会誌，**40**：1—6，1979.
22) 折田薫三ほか：末梢血リンパ球の免疫学的活性による癌進行度と予後の判定．手術，**29**：949—959，1975.
23) 脇坂順一ほか：胃癌間質における炎性細胞浸潤と予後との関連について．外科治療，**11**：505—510，1964.
24) 林　周一ほか：胃癌の進展と間質反応．外科，**26**：835—842，1964.
25) 野中達也：胃癌の予後を左右する因子について．特に間質反応に関する研究．日外会誌，**77**：1703—1713，1976.
26) 浜崎美景ほか：子宮頚癌の“リンパ球浸潤を伴う髄様癌”—予後良好は頚癌の一組織型—．癌の臨床，**14**：787—792，1968.
27) Stewart, T.H.M.: The presence of delayed hypersensitivity reactions in patients toward cellular extracts of their malignant tumors. 2. A correlation between the histologic picture of lymphocyte infiltration of the tumor stroma, the presence of such a reaction, and a discussion of the significance of this phenomenon. Cancer, **23**: 1380—1387, 1969.
28) Stewart, T.H.M.: The immunological reactivity of patients with cancer: A preliminary report. Canad. Med. Ass. J., **99**: 342—347, 1968.
29) Soloway, A.C., et al.: Immunologic responses in cancer patients. Surg. Gyn. Obst., **121**: 756—760, 1965.
30) 神原武志：担癌生体における遅延型アレルギーの研究，第1編．癌患者ツベルクリン，アレルギーとその passive transfer について．岡山医会誌，**79**：425—433，1967.